



Title	ワクチンの最新の動向について
Author(s)	三瀬, 勝利
Citation	makoto. 2017, 178, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85639
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

ワクチンの最新の動向について

国立医薬品食品衛生研究所

元副所長 三 瀬 勝 利

優れたワクチンの開発が続いている

近年は薬が効かない耐性菌の蔓延によって、抗菌薬の効果が低下しており、ワクチンの役割が見直されています。また、エボラ熱などの新しい強毒感染症が人間社会に侵入し、多数の犠牲者を出しています。こうした感染症の多くには、良い治療薬がありません。当然、予防ワクチンの開発に大きな期待が集まります。当たり前のことですが、予防が上手くいけば感染症で苦しむこともなく、治療薬も必要ありません。予防は治療よりも遥かに重要なものなのです。この当たり前の事実が、我が国では広く認識されていないのは非常に残念です。

幸い、いろいろな感染症で新しいワクチンが次々と開発され、高い評価を受けています。特にバイオ技術の発展により効果が高く、安全面でも優れている成分ワクチンの開発が続いています。二十一世紀に入って、いまだ十数年が経過しただけですが、その間に世界の感染症予防用ワクチンの売上総額は、何と数倍も上昇しているのです。筆者は仕事の上から時折、製薬企業の関係者にも会いますが、売り上げが好調なワクチンを販売している製薬企業の方々は、いずれも笑いかみ殺すのに苦労をされているように見えます。

ワクチンに関しては、Makoto172号に大阪府立公衆衛生研究所の加瀬哲男部長が、VPD（ワクチンによって予防可能な疾病）とそれらに使用されるワクチンに関して優れた総説¹⁾を書かれています。ただし、ワクチン分野における進展は急速で、加瀬部長の総説が発表された以降も、幾つかの重要な出来事が起こっています。本文では、こうした事態を紹介すると共に、加瀬部長とは異なる観点から、幾つかの重要事項について解説を加えています。

承認・使用されているワクチンの種類

ワクチンの分類にはいろいろな方法があります。その一つは自治体が接種費用を負担する定期接種と、接種費用を負担しない任意接種に分ける方法があります。現在、定期接種に指定されているワクチンと、それらの特徴などをまとめた表を掲げておきます。表1から明らかなように、現在は14種類の疾病に対する予防ワクチンが定期接種ワクチンに指定されています。なお、定期接種ワクチンには自治体が全額を負担するA類と、一部しか負担しないB類に分けられます。A類の接種対象者は乳幼児が多く、B類のそれは高齢者が多数を占めています。

我が国は以前からワクチン後発国と呼ばれており、承認されているワクチンや定期接種ワクチンの種類が少なかったのですが、次第に接種できるワクチンの種類が増加しています。しかし、米国などと比べると、利用できるワクチンの種類は豊富とは言えず、接種費用を負担しなければならない任意接種ワクチンが多いことは問題です。多くの先進国とは異なり、我が国では、おたふく風邪、A型肝炎、流行性髄膜炎、ロタ下痢症などの重要なワクチンが、未だに任意接種に留まっているのは如何なものかと思われます。

ワクチンの分類には、ワクチン原料の違いを元にした分類法もあります。即ち、弱毒化した生きた微生物を原料に使う場合と、殺菌した微生物を使う場合に大別されます。前者を生ワクチン、後者を不活化ワクチンと呼んでいます。現在、日本で使用されているワクチンの中で、結核、麻疹、風疹、水痘、おたふく風邪などの予防接種には、生ワクチンが使用されています。

一方、代表的な不活化ワクチンとしては、破傷風、ジフテリア、百日咳、ポリオ、日本

表1. 我が国の定期接種ワクチン（2017年1月現在）

ワクチン	定期接種の対象者と接種方法	ワクチンの種類や特徴など
BCG（結核）	生後1年以内に1回皮下接種。標準的接種は5-8ヶ月	生ワクチン。免疫不全者への接種は禁忌
ジフテリア・百日咳・破傷風（DPT）+不活化ポリオ（IP）四種混合	第1期の接種対象者は生後3～90ヶ月未満児。初回接種3回、追加接種1回。皮下接種。単剤ワクチンも有る	不活化ワクチン。近年はジフテリア・百日咳・破傷風三種混合ワクチンに代り、不活化ポリオを加えたDPT+IP四種混合ワクチンが接種
麻疹・風疹（MR）二種混合	I期（生後12-24ヶ月未満）とII期（5歳-7歳未満）。皮下接種	共に生ワクチン。多くの開発国では麻疹・おたふく風邪・風疹（MMR）三種混合ワクチンを使用
日本脳炎	I期（標準は3歳）とII期（通常は9歳）に分かれる。皮下接種	不活化全粒子ワクチン。培養細胞で増やしたウイルスを使用
インフルエンザ（季節性）	年1回皮下接種。インフルエンザの流行期の前に接種	不活化ワクチン。65歳以上の高齢者などには定期接種に指定（B類）
子宮頸癌（ヒトパピローマウイルス；HPV）	3回の筋肉内接種。我が国では性的成熟前の若い女性が主な接種対象	成分ワクチン。2013年に定期接種となったが、副作用問題で勧奨接種を外れている（詳細は本文）
ヒブ（インフルエンザb型菌；Hib）	I期：生後2～7ヶ月。3回接種。II期：I期終了1年後、1回接種。	成分ワクチン。2013年より定期接種
肺炎球菌（乳幼児用）	初回接種は3回接種。追加接種は1回接種。皮下接種	成分ワクチン。13血清型を含む。2013年より定期接種
肺炎球菌（高齢者用）	65歳以上の高齢者やハイリスクを負った者が対象。1回接種。5年後に再接種を検討	不活化全菌体ワクチン。約80%の肺炎球菌性肺炎の予防に有効。定期接種B類
水痘	1歳以上。水痘に感染したことのない者。1回皮下接種	日本で開発された生ワクチン。副作用は弱い、効力も若干弱い
B型肝炎	生後2か月から2回接種。3回目は1回目の接種から5-6ヶ月後	成分ワクチン。2016年10月より定期接種。B型肝炎ウイルス感染による肝臓癌の予防も視野に入っている

脳炎、インフルエンザ、肺炎球菌、ヒブ、B型肝炎、子宮頸がん、狂犬病、A型肝炎などのワクチンがあります。不活化ワクチンには、殺した病原微生物そのものを使用するタイプと、主要な免疫反応を引き出す病原微生物の構成物だけを使用するタイプに分かれます。前者は対象微生物が細菌の場合は全菌体ワクチン、ウイルスの場合は全粒子ワクチンと呼ばれるのに対し、後者は成分ワクチンと呼ばれています。

安全面で優れている成分ワクチン

近年、開発されているワクチンの多くは成分ワクチンです。例えば表1のヒブ、乳幼児用肺炎球菌、及び子宮頸癌ワクチンなどが代表的な成分ワクチンです。成分ワクチンで

は、免疫を引き出す物質（抗原と呼んでいます）を精製して、ワクチンの原料として使っています。微生物の構成物のうちで副作用の原因になったり、感染防御に役立たない毒性成分などは出来る限り除去されています。有害で不要な物質が少なくなっているため、成分ワクチンは格段に安全面で優れたワクチンになっています。

ワクチン開発の全体的傾向は、副作用が強い全菌体ワクチンなどに代って、成分ワクチンを開発する方向に向かっています。弱毒生ワクチンの場合も、ワクチンに使った微生物に突然変異が起こり、強毒型に変わる可能性が否定できません。一方、成分ワクチンではそうした心配は皆無です。

1970年代以降、組み換えDNA技術をはじ

めとするバイオ技術の進展には目を見張るものがあります。この技術はワクチン分野にも及び、特に1990年代以降、開発された新ワクチンの多くはバイオ技術を応用した成分ワクチンに代わっています。我が国でも、二十一世紀に入ってから承認・使用されているワクチンは、大半がそうしたバイオワクチンです。ただし、残念なことです、こうしたワクチン開発の中心になって活躍している企業は、外国の製薬企業です。我が国の製薬企業の立ち遅れは明白です。

新興感染症の流行とワクチンの開発

近年は未知の感染症が人間社会に侵入し、流行を引き起こすことが多くなりました。こうしたニュー・フェイスの感染症を「新興感染症」と呼びます。1960年代以降に登場した主な新興感染症を表2に示します。実に沢山の感染症が新たに発見されたわけですが、このうちで、マールブルグ、ラッサ、エボラ、新型H5N1トリインフルエンザ、ニパ、マーズなどが致死率の高いウイルス性の新興感染症で、有力な治療薬は開発されていません。

表2の感染症に対しては、ワクチンによる予防が最大の決め手と考えられますが、残念ながらワクチンが開発されているのは、新型H5N1インフルエンザとO139型コレラだけです。ただし、近年、西アフリカでエボラが、中東と韓国でマーズが大流行を起こしたため、これら両疾患に対するワクチン開発が緊

急の課題になり、サル類を使った治験では予防効果が優れたワクチン候補が開発されつつあります。限定された条件下ですが、アフリカではエボラに対するワクチンの人への接種が開始されています。致死率が高い、治療薬が開発されていない新興感染症に対抗する上で、ワクチンの役割はますます大きくなります。

二十世紀の後半以降、多くの新興感染症が見つかってきた理由は、交通機関の発達と森林などの開発によって、限られた地域に潜んでいた感染症が、いろいろな地域に飛び火するようになったためです。二十世紀後半に新しい感染症が地上で誕生した可能性は少ないでしょう。今後もこれまで耳にしたこともなかった、地球上の奥地に潜んでいる感染症が、人間社会に侵入してくるに違いありません。好むと好まざるとに関わらず、世界が一体化に向かうことは、感染症が拡大に向かうことを意味します。

なお、1960年以降に発見された病原微生物ではありませんが、2015-16年にかけて南米でジカ熱の大流行があり、表2にも加えています。患者に発熱、倦怠感、咳などを起こすウイルス（ジカウイルス）が病原体ですが、ジカ熱の症状自体はそれほど厳しいものではありません。しかし、妊婦が感染すると、流産や死産を起こすリスクが増大すると共に、小頭症の新生児が誕生するリスクが増大します。事実、ジカウイルスは胎児の脳細胞に感

表2. ヒト社会に侵入し、流行を起こした新興感染症

1967年	マールブルグ病（西独；輸入例）	アフリカに土着
1969年	ラッサ熱（アフリカ）	一部で風土病化
1976年	エボラ熱（アフリカ）	2013-2016年にも大流行
1976年	レジオネラ肺炎（米国）	
1981年	エイズ（米国、フランス他）	
1982年	病原性大腸菌O157（米国）	1996年に日本で大流行
1992年	O139型コレラ（インド他）	
1992年	新型H5N1トリインフルエンザ（香港）	
1999年	ニパウイルス感染症（マレーシア他）	
2002年	サーズ（中国他）	
2011年	SFTS（中国）	日本でも2012年に確認
2013年	マーズ（中東）	2015年に韓国でも大流行
2015年	ジカ（Zika）熱	南米を中心に大流行。発見は1947年

染し、細胞を破壊します。ブラジルなどではジカ熱の流行に比例して、多数の小頭症の新生児が誕生しています。極めて危険なウイルスです。幸い、精力的にワクチンの開発研究がなされており、期待の持たれるジカワクチン候補が見つかってきています。

表3に新興感染症用のワクチンと共に、最近、我が国で承認されたワクチンや、開発が期待されているワクチンを纏めて紹介しています。

ワクチン分野の事件簿

我が国における最近のワクチン分野の話題としては、九州のワクチンメーカー・K研究所のGMP違反事件と、子宮頸癌ワクチンの定期接種化に対する批判などが挙げられます。特にK研究所のGMP違反事件は極めて異常な事件でしたので、そちらを先に紹介します。

ワクチンを含む医薬品は、病原微生物や毒物を原料にしているものが多く、製品も体力が劣っている患者や幼児に使用されるので、その製造には厳しい規制がかけられています。有名なGMPはGood Manufacturing Practicesの頭文字を連結したもので、『医薬品の製造並びに品質管理に関する基準』と訳されています。すべての医薬品などを製造する者は、このGMPに定められている基準を遵守しなければなりません。

K研究所のGMP違反は、国から認められていない方法でワクチンなどを製造していたことにあります。幸い、違反製品で事故は起こらなかったのですが、こうした違反を40年も続けていたそうです。定期的に国の査察官が製造所の査察に入りますが、そうした折には前もって、集団で査察官を騙す練習をしていたそうです。これでは査察官が騙されてしまうのは当然です。

子宮頸癌ワクチン事件を紹介する場合は、周辺の事情を説明しておいた方が良いでしょう。子宮頸癌の約95%はヒトパピローマウイルス（HPV）感染によって発症しますが、そのうちで16型と18型のHPV感染によるものが、子宮頸癌の原因の約7割を占めています。ワクチンは主に16型と18型HPVによる子宮頸

癌を予防する成分ワクチンです。

本ワクチンは日本では2009年に任意接種ワクチンとして承認されましたが、早くも2013年4月に定期接種に指定され、多数の少女たちに接種されました。ところが、ワクチン接種との因果関係が否定できない神経症状を中心とする重篤な副作用事例が報告され、厚生労働省は2013年6月に、本ワクチンを定期接種ワクチンに留めているものの、勧奨接種の対象から外しています。重篤な事例がワクチン接種によるものか否かは現在、調査中です。

この間に子宮頸癌ワクチンの定期接種化に奔走していた代議士の身内が、本ワクチンを販売している製薬会社の顧問弁護士であったという利益相反問題などがマスコミに書き立てられています。代議士は行政に圧力をかけたとも書かれていますが、書き立てたマスコミが名誉棄損で告訴されたという話を聞きません。一連の経過に不信感を抱く人が多くなっています²⁾。近年、外国の一流医学誌には、『子宮頸癌ワクチンは有効、かつ安全である』という論文が多く出ています。それだけに、我が国で定期接種化の決定の過程に疑念が持たれていることは残念です。

変革が必要なワクチン行政

子宮頸癌ワクチン事件のような不明朗な出来事が起こった最大の理由は、我が国では米国とは異なり、ワクチンの基本政策を提言する独立した組織が存在しないことにあります。米国では、予防接種のあり方を提言する政府組織として、予防接種諮問委員会（ACIP）が活動しています。ACIPでの討議は公開され、公正で透明性が高いことがACIPの提言に対する信頼度を高めています。一方、日本には残念ながら、ACIPのようなワクチン行政の基本政策を提言する【独立した】組織はありません。透明性が高い、独立してワクチンの基本政策を論じ、提言する組織の創設が待たれます³⁾。

副作用が出ることも有りうるために、ワクチン接種を敬遠する人が少なくありません。何事も真っ白でなければ受け入れないという人もいますが、副作用がないワクチンを求め

表3. 新たに承認された、もしくは今後、承認や開発が期待されるワクチン

ワクチンの種類	我が国における承認の有無、ワクチンの特徴、予防効果など
带状疱疹	小児に起こる水痘と高齢者に頻発する带状疱疹は同一のウイルス（水痘 - 带状疱疹ウイルス）によって発症する。我が国では2016年4月、阪大微研の水痘予防ワクチンが、50歳以上の带状疱疹予防用として追加承認された。带状疱疹の予防のための接種を定期接種に指定するかどうかを検討中。
コレラ	現在、WHOが推奨しているコレラワクチンとしてはデュコラル（サノフィ・パスツール社）とシャンコール（国際ワクチン研究所）がある。共に経口ワクチン。デュコラルの効果は約85%で、シャンコールの効果はそれより低い安価である。日本では共に未承認。コレラが流行している地域への渡航には接種を検討する。
腸チフス	Vi（virulence：莢膜の1種）多糖体不活化ワクチンと、経口弱毒生ワクチンの2種類が使用されているが、我が国では共に未承認。後者は6歳未満の小児や免疫機構に問題がある人達には接種できないので、前者が先に承認されそうである。
マラリア	2015年10月下旬に、WHOはGSK社の新規マラリアワクチン（RTS,S/AS01）のアフリカの高リスク地帯などでの限定的使用に承認を与えた。本ワクチンの予防効果は高くないが、統計学上、有意の予防効果が認められており、病状の重篤さや患者の多さを考慮し、WHOは承認に踏み切ったと思われる。
デング熱	メキシコが世界に先駆けて、サノフィ社の新型デングワクチン（Dengvaxia）を承認し、少なくとも数か国が本ワクチンを承認している。4型全てのワクチンが承認されており、効果は1型50%、2型35%、3型74%、4型77%で、2型の効果が低い。2014年には、わが国でも百数十人のデング熱の感染例が出たが未承認である。
E型肝炎	E型肝炎ウイルスは飲食物を介して重篤な肝炎を引き起こす。B型やC型肝炎ウイルスとは違って発癌性はない。日本にはE型肝炎ウイルスは存在しないと考えられていたが、近年、野生のイノシシやシカなどの生肉を食べた人に患者が出ている。2012年に中国で予防効果が高いワクチンが開発されたが、日本では未承認である。
エボラ熱	エボラウイルスは20世紀の後半以降、アフリカ各地で間欠的に流行を引き起こしていたが、最大のものは2013-2016年にかけてギニア、リベリア及びシエラレオネを中心にした西アフリカでの流行である（患者数3万人弱、死亡率約40%）。承認されたワクチンはないが、多くのワクチン候補が治験に入っており、なかでもVRC207（NIAID/GSK）とVSV（NewLink Genetics/Merck）が限定された条件で野外治験に入っている。共にエボラウイルスの糖蛋白遺伝子を挿入した組み換えワクチンで、前者はチンパンジーアデノウイルス（ChAd3）を、後者は水疱性口内炎ウイルス（VSV）をベクターとして使用。
ジカ熱	ジカ（Zika）ウイルスは1947年に発見されたウイルスであるが、2015年以降、南米でジカ熱の大流行を起こしたところから注目を集めている。胎児の脳細胞に感染・破壊するため、妊婦の流産や死産を引き起こすと共に、小頭症の新生児が増加している。現在は治験段階にあるが、期待が持てそうな不活化ワクチンやDNAワクチンなどが開発中。
エイズ	1983年のエイズウイルスの発見以降、多くの研究者の努力にもかかわらず、四半世紀に渡って有効なエイズワクチンは開発されていない。しかし、2009年に至って、タイ国での治験で単独では予防効果が見られなかった2種類のワクチンを組み合わせることで、予防効果のあるワクチンが開発された。ただし、予防効果は低く約30%で、この数字ではワクチンとしての臨床使用は難しい。幸い、本研究が契機となって、巨大製薬企業がエイズワクチンの開発研究に進出しており、今後の進展が期待される。

ても、せんないことです。『ワクチンとは、接種することで弱い病気を起こして免疫をつけ、その後にかかるかもしれない恐ろしい似た病気を予防するもの』だから、ワクチンには副作用が避けられません。一方では、重篤な副作用が出る可能性が皆無に近い、有効なワクチンを開発する努力が必要なことは、書くまでもありません。

どのようなワクチンを接種するにしても、接種によって生ずる副作用のリスクと、免疫の獲得によって得られる病気を予防出来るというベネフィット（利益）を秤にかけて、どちらが大きいかを冷静に評価することが必要です。利益がリスクを上回る場合は接種を受けるべきですし、利益よりもリスクが大きい場合は、ワクチンを接種する必要はありません。ワクチンとはそのようなものです。

筆者はワクチンこそが医療分野における最高の発明品であり、その功績は抗生物質の功績を上回ると信じています。我が国では副作用の問題もあり、ワクチンが不当に低く評価されています。ワクチンの正当な評価が、我が国で一日も早く定着することを期待しています。

【参考文献】

1. 加瀬哲男：ワクチンとVaccine Preventable Diseases（VPD：ワクチンによって予防可能な疾病）－最近の話題－、Makoto、第172号、平成27年10月1日発行。
2. 斎藤貴男：子宮頸癌ワクチン事件、集英社、2015。
3. 山内一也、三瀬勝利：ワクチン学、岩波書店、2014。

